



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(19)

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 167 825  
A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85106926.0

(51) Int. Cl.: A 61 K 9/50  
A 61 K 9/10

(22) Anmeldetag: 04.06.85

(30) Priorität: 08.06.84 DE 3421468

(71) Anmelder: Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co.  
Postfach 320 Mittelstrasse 18  
D-7958 Laupheim(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.01.86 Patentblatt 86/3

(72) Erfinder: Speiser, Peter, Prof. Dr.  
Clausiusstrasse 25  
CH-8042 Zürich(CH)

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(74) Vertreter: Dipl.-Ing. Schwabe, Dr. Dr. Sandmair, Dr.  
Marx  
Stuntzstrasse 16  
D-8000 München 80(DE)

(54) Lipidnanopellets als Trägersystem für Arzneimittel zur peroralen Anwendung.

(57) Arzneimittelhaltiges Trägersystem zur peroralen Anwendung in Form einer ultrafeinen Suspension von Lipidnanopellets bestehend aus Lipiden mit oberflächenaktiven Mitten, deren Teilchendurchmesser 50-1'000 Nanometer, vorzugsweise 80-800 Nanometer beträgt, wobei das Verhältnis von Lipid zu grenzflächenaktiven Stoff in den Lipidnanopellets 1:0,01 bis 1:2,2, vorzugsweise 1:0,22 bis 1:1,2, insbesondere 1:1 bis 1:0,22 beträgt und die Lipidteilchen in der Suspension in einer Konzentration von 1-20 Gew.-% vorliegen. Die Lipidnanopellets lassen sich mit pharmakologisch aktiven Substanzen beladen, so daß eine verbesserte Bioverfügbarkeit möglich ist.

EP 0 167 825 A2

0167825

- 1 Gegenstand der Erfindung sind Lipidnanopellets mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 50 - 1'000 nm, vorzugsweise 80 - 800 nm, die als Trägersystem für Arzneimittel verwendet werden können und zur peroralen Verabreichung geeignet sind.
- 5 Arzneiformen für biologisch aktive Stoffe zur gezielten Anwendung an bestimmten Stellen im Organismus und zur Vermeidung einer schnellen Ausscheidung sind Formulierungen, bei denen ein Wirkstoff an bestimmte Trägersubstanzen gebunden oder darin eingeschlossen ist, so daß keine vorzeitige Freigabe erfolgt. Nach peroraler Verabreichung erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe dann in der Regel im Gastrointestinaltrakt, wobei die Arzneiform entweder in Partikel zerfällt und der Wirkstoff durch die Verdauungsflüssigkeit in Lösung gebracht wird, oder aber der Wirkstoff aus der intakten Darreichungsform durch Diffusion herausgelöst wird. Dieser Vorgang kann schnell oder zeitlich verlangsamt (retardiert) vonstatten gehen. In allen Fällen passiert der Wirkstoff nach der anschließenden Resorption die Leber ("first pass Effekt"), wo er teilweise oder vollständig metabolisiert, d.h. chemisch umgewandelt wird und somit nur zum Teil als Wirksubstanz den Wirkort erreicht.

Insbesondere zur retardierten Freigabe von Wirkstoffen wurden seit langem kleine Partikel entwickelt, in denen der Wirkstoff eingeschlossen ist. Die zur Herstellung derartiger Partikel notwendigen Hilfsstoffe sind jedoch häufig physiologisch nicht akzeptabel oder die Herstellverfahren sind aufwendig, oder die Stabilität der Partikel ist nur gering. Peroral verabreicht, wird der Wirkstoff entweder durch Diffusion im Verdauungstrakt aus dem Partikel herausgelöst, oder durch enzymatischen Abbau der Partikelhülle freigesetzt. Der resorbierte Wirkstoff unterliegt in beiden Fällen dann jedoch wiederum dem "first pass Effekt" in der Leber.

- 1 Zu derartigen kleinen Partikeln gehören Mikrokapseln, Nano-  
kapseln und Liposome.

Mikrokapseln aus Gelatine oder Cellulosderivaten sind allge-  
mein durch den Nachteil gekennzeichnet, daß zu ihrer Her-  
stellung ein aufwendiges Verfahren erforderlich ist und daß  
ihre Partikelgröße im Mikrometerbereich liegt.

Nanokapseln werden im allgemeinen auf der Basis von Poly-  
acrylamiden sowie Polycyanoacrylaten und anderen syntheti-  
schen Ausgangsstoffen hergestellt. Diese sind mit dem Nach-  
teil behaftet, daß sie eine gewisse Toxizität aufweisen und  
daher häufig nicht zur Anwendung am Menschen geeignet sind.

Liposome sind hochgeordnete Gebilde auf der Basis von  
Phospholipiden aus ein oder mehreren Lipiddoppelschichten,  
die eine Membran bilden, in die räumlich in die Zwischenräume  
passende Stoffe eingeschlossen werden. Ihre Größe hängt davon  
ab, ob es sich um multilaminare oder kleinere monolaminare  
Liposome handelt. Die Liposome haben den Nachteil, daß sie  
wenig stabil sind.

Volkheimer (Adv. in Pharmacol. Chemother. 14 (1977), S. 163 -  
20 187) hat anhand von Stärkekörnern nachgewiesen, daß kleine  
feste Partikel aus dem Darm unverändert im Blut und Urin wie-  
derzufinden sind. Der als "Persorption" bezeichnete Vorgang  
des Transportes von intakten Partikeln durch die Darmwand ist  
jedoch nur sehr unvollständig. Volkheimer nimmt an, daß nur  
25 1 von 50 000 persorbierbaren Partikeln tatsächlich persorbiert  
wird. Dies ist im Falle von Stärke auch nicht überraschend,  
da Stärkekörner Partikeldurchmesser von z.B. 2 - 10 µm für  
Reisstärke und 10 - 25 µm für Maisstärke aufweisen. Stärke  
weist zudem starke hydrophile Eigenschaften auf, während im  
30 Darm bevorzugt lipophile Substanzen absorbiert werden.

- 1 Es ist weiterhin bekannt, daß langkettige Fettsäuren mit Kettenlängen von mehr als 12 Kohlenstoffatomen nicht der Leber, sondern bevorzugt dem Lymphsystem zugeführt werden, und daß durch einen speziellen Persorptionsvorgang, die Endozytose,  
5 kleine Tröpfchen oder Feststoffpartikel die Darmwand passieren können, die dann in den Lymphstrom abgegeben werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, mit Arzneistoffen beladbare Partikel herzustellen, die klein genug sind, um persorbiert zu werden, die ausreichend lipophil und physiologisch verträglich  
10 sind, um den in ihnen enthaltenen Arzneistoff weitgehend unverändert durch die Darmwand zu transportieren. Dadurch wird eine Verbesserung der Zurverfügungstellung am Wirkort (Resorptionsverbesserung) von solchen Wirkstoffen erreicht, die aus den bekannten peroral verabreichbaren Darreichungsformen  
15 schlecht resorbiert werden, da sie schlecht löslich sind, im Verdauungstrakt nicht oder nicht ausreichend resorbiert oder zu schnell bzw. in zu hohem Maße metabolisiert werden, oder bereits im Verdauungstrakt durch enzymatische oder chemische Einflüsse zerstört werden. Dabei sollen die Partikeln bei  
20 Raumtemperatur fest sein.

In der US Patentschrift 4.331.654 bzw. europäischen Patentanmeldung 0042249 werden zur intraarteriellen Injektion magnetisch lokalisierbare, biodegradierbare Lipidteilchen als Trägermaterialien für Wirkstoffe mit einer Teilchengröße von unter  
25 5'000 nm, vorzugsweise 1'000 - 2'000 nm beschrieben, die ein oder mehrere oberflächenaktive Substanzen enthalten. Als Lipide dienen Fettsäuren mit Schmelzpunkten zwischen 30 und 100°C, insbesondere gesättigte Fettsäuren, höhermolekulare Alkohole, Mono-, Di- und Triglyceride einschließlich Glycerinester der.  
30 Fettsäuren, Phospholipide, Sterole und Cerobroside. Die Lipidteilchen schmelzen oberhalb 30°C. Als oberflächenaktive Substanzen sind sowohl ionogene als nichtionogene genannt, wie Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Salze langkettiger aliphatischer Alkohole, quaternäre Ammoniumsalze und Lecithin. Als  
35 Wirkstoff wird das anorganische Magnetit, welches in der Li-

1 Lipophase nicht löslich ist, verwendet, wobei die Teilchen da-  
durch erzeugt werden, daß oberhalb des Schmelzpunktes des  
Lipids in Wasser eine Dispersion erzeugt wird, aus der nach  
Abkühlen die festen Mikropartikeln durch Lyophilisierung iso-  
liert werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Trägersystem ge-  
löst, das aus einer ultrafeinen kolloidalen Suspension von  
Lipiden und grenzflächenaktiven Stoffen in Wasser besteht,  
wobei der Teilchendurchmesser der kolloidalen Teilchen (Nano-  
pellets) 50 - 1'000 nm, insbesondere 80 - 800 nm beträgt.

Die in das Trägersystem eingebrachten Wirkstoffe sind während  
der Herstellung der Lipidnanopellets in den Lipiden grund-  
sätzlich gelöst, können jedoch auch kristallin oder amorph  
oder als Gemisch derartiger kristallographischer Zustände  
vorliegen, wenn nach Erkalten auf Raumtemperatur die Wirk-  
stoffe auskristallisieren oder ausgefällt werden.

Das Einbringen der Wirkstoffe erfolgt direkt in das geschmol-  
zene Lipid oder Lipidgemisch oder in ein Schmelzgemisch aus  
Lipid und grenzflächenaktivem Stoff oder kann durch Aufneh-  
men des grenzflächenaktiven Stoffes und Wirkstoffes in einem  
organischen flüchtigen Lösungsmittel wie chlorierten Kohlen-  
wasserstoffen, z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Me-  
thylenchlorid oder Alkoholen wie Ethanol und Einbringen die-  
ser Lösung in das geschmolzene Lipid erfolgen. Nach sorgfäl-  
tigem Einmischen bzw. Lösung unter Rühren oder Schütteln wird,  
sofern ein flüchtiges Lösungsmittel verwendet wird, dieses  
wieder abgedampft.

Verwendet werden Lipide wie Mono-, Di- und Triglyceride von  
gesättigten geradkettigen Fettsäuren mit 12-30 Kohlenstoff-  
atomen wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearin-  
säure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäu-  
re, Melissinsäure, sowie deren Ester, anderer mehrwertiger Al-

0167825

- 1 kohole wie z.B. Ethylenglykol, Propylenglykol, Manitol, Sorbitol, gesättigte Fettalkohole mit 12-22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, gesättigte Wachsalkohole  
5 mit 24-30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol, Myricylalkohol.

Diese Lipide können entweder allein oder als Gemisch verwendet werden.

- Als physiologisch akzeptable grenzflächenaktive Substanzen  
10 werden die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat bevorzugt.

- Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine und ihre hydrierten Formen aber auch Polypeptide wie Gelatine mit  
15 ihren modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

- Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensorbitanester, Sorbitanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie entsprechende Mischkondensate von Polyoxyethylen- mit Polyoxypropylen-  
20 ether, z.B. Pluronics<sup>(R)</sup>, ethoxylierte gesättigte Glyceride, z.B. Labrafile<sup>(R)</sup>, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide, z.B. Gelucire<sup>(R)</sup>.

- Als Arzneiwirkstoff, mit denen das Trägersystem aus Lipid und  
25 grenzflächenaktivem Stoff beladbar ist, eignen sich insbesondere solche Wirkstoffe, die eine schlechte Bioverfügbarkeit aufweisen, d.h. schlecht löslich sind, im Verdauungstrakt nicht oder nicht ausreichend resorbiert oder zu schnell bzw. in zu hohem Maße metabolisiert werden, oder im Verdauungs-  
30 trakt durch enzymatische oder chemische Einflüsse zerstört werden.

0167825

1 Besonders geeignete Wirkstoffe sind:

1. Insuline, wie

natürliche, semisynthetische, synthetische Insuline  
Proinsulin

5 2. Antidiabetika, wie

Glipizid  
Gliclazid  
Ciglitazon

3. Vitamine, wie

10 Vitamin A  
Vitamin B

4. Anticoagulantien, wie

Heparin  
Gabexat-Mesilat

15 5. Fibrinolytica, wie

Urokinase  
Plasminogen Aktivator

6. Antithrombotika, wie

20 Suloctidil  
Nafazatrom  
Picotamid  
Heparin-Oligosaccharide  
Antithrombin III

7. Lipidsenker, wie

25 Beclorbat  
Bezafibrat  
Etofibrat  
Fenofibrat

0167825

1 8. Blutfraktionen, wie

Albumine  
Antithrombin  
Faktor IX  
5 Faktor VIII  
Haptoglobulin

9. Herzglycoside, wie

Digitoxin  
Digoxin  
10 Methyldigoxin  
Acetyldigoxin  
K-Strophanthin

10. Vasodilatatoren, wie

Molsidomin  
15 Hydralazin  
Dihydralazin  
Nicorandil

11. Calciumantagonisten, wie

Diltiazem  
20 Flunarizin  
Gallopamil  
Verapamil  
Nifedipin  
Nicardipin  
25 Nimodipin  
Nitrendipin  
Lidoflazin  
Niludipin

12. ACE-Hemmer, wie

30 Captopril  
Enalapril  
SA-446

0167825

1 13. Antihypertensiva, wie

Minoxidil  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
5 Endralazin

14.  $\alpha + \beta$  -Blocker, wie

Labetalol  
Sulfinalol  
Bucindolol

10 15. Diuretika, wie

Triamteren  
Hydrochlorothiazid  
Furosemid  
Piretanid  
15 Metolazon

16. Peripherwirksame Vasodilatatoren, wie

Buflomedil  
Minoxidil  
Cadralazin  
20 Propentofyllin

17. Antihypotensiva, wie

Dihydroergotamin  
Dihydroergotamin-Mesilat  
Gepefrin

25 18. Beta-Blocker, wie

Talinolol  
Propranolol  
Atenolol  
Metoprolol

0167825

1      Nadolol  
      Pindolol  
      Oxprenolol  
      Labetalol

5 19. Systemisch wirkende Antimikotica, wie  
      Ketoconazol  
      Griseofulvin

20. Contraceptiva, wie  
      Binovum  
10     Desogestrel  
      Triquilar

21. Steroidhormone, wie  
      Testosteron  
      Testosteronundecanoat  
15     Progesteron  
      Pregnenolon  
      Corticosteron  
      Cortisol  
      Cortison  
20     Prednison  
      Prednisolon  
      Methylprednisolon  
      Dexamethason

22. Prostaglandine, Prostacycline, wie  
25     Alprostadil  
      Carboprost  
      Epoprostenol  
      Sulproston

0167825

- 1 23. Lactationshemmer, wie  
Bromocryptin  
Metergolin
24. Wachstumshormone, wie  
5 Somatotropin
25. Somatostatin, wie  
Stilamin  
Somatostatin und seine Derivate
26. Cephalosporine, wie  
10 Cefamandol  
Cefmenoxim  
Cefoperazon  
Ceftizoxim  
Cefalexin
- 15 Cefalotin  
Cefazedon  
Cefmenoxim  
Cefotaxim  
Cefoxitin
- 20 Cefsulodin
27. Antibiotica, wie  
Fosfomycin  
Fosmidomycin  
Rifapentin
- 25 28. Antiviralia, wie  
Aciclovir  
Metisoprenol  
Tromantadin  
Vidarabin
- 30 Vidarabin-Na-phosphat  
Immunglobuline

0167825

1 29. Interferone, Lymphokine, wie  
α-Interferon  
β-Interferon  
γ-Interferon

5 30. Vaccine, wie  
Corynebakterium parrum  
Hepatitis B Vaccin  
Lactobacillus Vaccin  
Pneumococcal Vaccin

10 31. Zytostatika, wie

Chlormethin  
Cyclophosphamid  
Melphalan  
Chlorambucil  
15 Busulfan  
Thiotepa  
Methotrexat  
5-Flururacil  
Cytarabin  
20 6-Mercaptopurin  
6-Thioguanin  
Vincristin  
Vinblastin  
Vindesin  
25 Actinomycin D  
Mitomycin C  
Mitramycin  
Doxorubicin  
Bleomycin  
30 Cisplatin  
Procarbacin  
Estramustin

0167825 ..

1 32. Radiodiagnostika, wie

Aminofostin  
Misonidazol

33. Antirheumatika, wie

5 Indometacin  
Diclofenac  
Ibuprofen  
Ibuproxam  
Ketoprofen  
10 Pirprofen  
Suprofen

34. Antimigränemittel, wie

Clonidin  
Flunarizin  
15 Metergolin  
Nadolol  
Dopaminantagonisten

35. Enkephaline, wie

20 Metkephamid  
β-Endorphin  
Enkephalin

36. Antiparkinsonmittel, wie

Lisuridhydrogenmaleat  
Memantin  
25 Piribedil  
Mesulergin  
Desocryptin

- 1 37. Vasodilatatoren, zerebralwirkend wie 0167825  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
Ciclonicat  
5 Vinburin  
Vinpocetin  
Vincamin
38. Bronchospasmolytika, wie  
Ipratropiumbromid  
10 Chromoglycinsäure  
Soberol
39. Antiallergica, wie  
Ketotifenfumarat  
Procaterol  
15 Tiaramid  
Tranilast
40. Röntgenkontrastmittel, wie  
Iopancesäureethylester
41. Hypnotika, Sedativa, wie  
20 Flurazepam  
Nitrazepam  
Lorazepam
42. Psychopharmaka, wie  
Oxazepam  
25 Diazepam  
Bromazepam

- 1 Die erfindungsgemäßen Lipidteilchen sind bei Raumtemperatur fest, und können folgende Zusammensetzung haben:

5 - 70 Gew.-% Lipid oder Lipidgemisch  
0,01 - 70 Gew.-% grenzflächenaktive Substanzen  
5 0,05 - 25 Gew.-% Wirkstoff

sowie andere Zusätze, die gegebenenfalls die Herstellung der Lipidnanopellets günstig beeinflussen, wie z.B. Peptisatoren und Suspensionsmittler.

Das Verhältnis von Lipid zu grenzflächenaktivem Stoff in den  
10 Lipidteilchen beträgt 1:0,01 - 1:2,2, vorzugsweise 1:0,22 -  
1:1,2. Mischungsverhältnisse von 1:1 - 1:0,22 (Lipid : grenz-  
flächenaktiven Stoff) sind ganz besonders bevorzugt.

Die Herstellung der Lipidnanopellets kann erfindungsgemäß dadurch erfolgen, daß das Lipid oder Lipidgemisch geschmolzen wird. Gleichzeitig wird die benötigte Menge destilliertes Wasser auf die gleiche Temperatur erwärmt. Die grenzflächenaktiven Stoffe werden je nach Art entweder zusammen mit dem Lipid geschmolzen, im Lipid oder im Wasser gelöst bzw. dispergiert. Die Wirkstoffe werden ebenfalls zusammen mit dem Lipid geschmolzen oder in diesem gelöst oder in diesem dispergiert. Gegebenenfalls kann das Einbringen wie angegeben über ein Lösungsmittel und Abdampfen des Lösungsmittels erfolgen. Die warme, wässrige Phase wird dem geschmolzenen Lipid zugegeben und mit ihm durchmischt und dann mit einem hochtourigen Rührer dispergiert und unter Rühren bis unterhalb des Schmelzpunktes des Lipids bzw. bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. An die Behandlung mit dem hochtourigen Rührer schließt sich in der Regel eine Ultraschallbehandlung bei Frequenzen und Zeiträumen bis zum Erreichen der gewünschten Partikelgröße von 50 bis 1'000 nm an. Die Suspension enthält die Lipidteilchen in einer Konzentration von 1-20 Gew.-%, vorzugsweise 8-15 Gew.-%. Ganz besonders bevorzugt ist eine Konzentration von etwa 10 Gew.-%.

- 1 Es liegt eine wässrige Suspension von Lipidnanopellets vor, deren Teilchengröße in einem Bereich zwischen 50 und 1'000 nm liegt. Diese Suspension ist lagerstabil und kann direkt für die Applikation verwendet werden. Zur peroralen Anwendung wird
- 5 die Suspension z.B. je nach Wirkstoffart, Wirkstoffgehalt und therapeutischer Dosis verabreicht wie sie bei flüssigen Arzneiformen üblich ist. Es ist jedoch auch möglich, die Lipidnanopellets aus der Suspension durch an sich bekannte Methoden abzutrennen oder anzureichern. Beispielsweise ent-
- 10 steht nach Ultrazentrifugieren und anschließender Lyophylisierung ein Pulver, das eine weitere stabile Form darstellt. Das trockene Lyophylisat kann als solches in therapeutischen Dosen abgeteilt, z.B. in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, verabreicht werden.
- 15 Der Vorteil der erfindungsgemäßen Lipidnanopellets liegt in der physiologischen Zusammensetzung des Arzneistoffträgersystems und der einfachen Herstellungsart. Besonders von Vorteil ist, daß aufgrund der hohen Lipophilie der erfindungsgemäßen Lipidnanopellets und deren geringen Größe von 50 -
- 20 1'000 nm, vorzugsweise 80 - 800 nm, diese im Verdauungstrakt durch die Darmwand porsorbiert werden und so der intakte Lipidträger mit Wirkstoff unter Umgehung der ersten Leberpassage "first pass Effekt" in das Körpergewebe eintreten kann. Durch diesen Fettabsorptionsmechanismus ist eine gute
- 25 Verteilung des Wirkstoffs im Gewebe gegeben. Die erfindungsgemäß hergestellten Lipidpartikel werden ins Fettgewebe eingelagert und ergeben somit einen Depoteffekt für den in ihnen enthaltenen Wirkstoff. Durch den enzymatischen Fettabbau wird über längere Zeit Wirkstoff freigesetzt werden, als
- 30 dies bislang bei herkömmlichen oral verabreichten Arzneiformen, insbesondere Retardformen, möglich war, da die Freisetzung aus üblichen Arzneiformen durch die mittlere Verweilzeit des Arzneimittels im Verdauungstrakt auf ca. 8 Stunden beschränkt ist.

- 1 Vorteilhaft ist gleichermaßen, daß durch den erzielten De-poteffekt aus den erfundungsgemäßen Lipidnanopellets die Einnahmehäufigkeit der Arzneiform auf höchstens 1mal pro Tag beschränkt wird, im Gegensatz zu konventionellen Arz-neiformen, auch Retardformen, die täglich mehrmals verab-reicht werden. Damit ist eine verbesserte Therapiesicherheit gewährleistet.

- 10 Ein weiterer Vorteil der erfundungsgemäßen Lipidnanopellets ist, daß die Wirkstoffe durch die verwendeten festen Lipide besser geschützt sind. Insbesondere dann, wenn sie als Su-sension verabreicht werden, gegenüber bekannten ölichen Emulsionen.

Nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung erläutern:

Beispiel 1 (ohne Wirkstoff)

- 15 3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas (Durchmesser 3,5 cm, Länge 20 cm) im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. 0,3 g Gelatine werden in 54,9 g destilliertem Wasser während 15 Mi-nuten bei Zimmertemperatur quellen gelassen und dann unter vorsichtigem Erwärmen und Rühren im Wasserbad gelöst. Diese 20 Lösung wird weitere 15 Minuten bei 85°C konstant gehalten. 1,8 g Eilecithin werden im geschmolzenen Tristearin disper-giert. Die auf 85°C temperierte Gelatinelösung wird zur ge-schmolzenen Fettphase gegeben und das ganze während 10 Sekun-den geschüttelt und während 1,5 Minuten bei 20.000 UpM mit 25 einem handelsüblichen Rührwerk dispergiert. Die Abkühlung er-folgt anschließend unter leichtem Rühren bis auf Zimmertem-pe-ratur.

- 30 Es wird eine ultrafeine Suspension der Lipidteilchen erhal-ten, deren Partikelgröße ca. 1'000 Nanometer beträgt, wobei die Konzentration der Suspension 8,5 Gew.-% beträgt. Das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt 1:0,7.

0167825

1 Beispiel 2 (ohne Wirkstoff)

3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. In dieser Schmelze werden 1,2 g Tween 80 sowie 2,4 g Span 80 gegeben. 53,4 g destilliertes  
5 Wasser von 85°C werden zur Fettphase gegeben und dann wie in Beispiel 1 dispergiert, abgekühlt, so daß eine stabile  
Suspension entsteht, deren Lipidteilchen eine Größe von ca.  
100-350 Nanometer aufweisen.

Die Konzentration der Suspension beträgt 12,4 Gew.-%. Das  
10 Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt  
1:1,2.

Beispiel 3 (ohne Wirkstoff)

3 g Tristearin werden in einem Solubilisierglas im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. 0,06 g Natriumcholat werden in 56,34 g  
15 destilliertem Wasser gelöst und bei 85°C temperiert. 0,6 g Phospholipon 100-H (hydriertes Soja-Lecithin) werden in 4 ml Chloroform gelöst und zum geschmolzenen Tristearin gegeben und zweimal mit je 2 ml Chloroform nachgespült. Das Chloroform wird während 15 Minuten bei 85°C unter Schütteln entfernt. Dann wird, wie in Beispiel 1, dispergiert und abgekühlt. Die Partikelgröße der Lipidteilchen in der entstandenen Suspension beträgt ca. 1'000 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 6,1 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 beträgt.

Beispiel 4 (ohne Wirkstoff)

2 g Tristearin werden in einem 300 ml fassenden Erlenmeyer-Kolben bei 85°C geschmolzen. 0,04 g Natriumcholat werden in 200 ml destilliertem Wasser in einem 300 ml fassenden Erlen-

0167825

- 1 meyer-Kolben gelöst und auf 85°C erwärmt. 0,4 g Phospholipon 100-H werden in 4 ml Chloroform gelöst und zum geschmolzenen Tristearin gegeben. Es wird zweimal mit je 2 ml Chloroform nachgespült. Das Chloroform wird während 15 Minuten bei 85°C entfernt. Die heiße Wasserphase wird zur Fettphase gegeben und während 10 Sekunden von Hand geschüttelt, danach erfolgt Dispergierung während 1,5 Minuten mit einem hochtourigen Rührer bei 20.000 UpM und anschließend 20 Minuten Ultraschallbehandlung bei ca. 20 kHz mit einem Gerät der Type Ultrasonic.
- 10 Unter leichtem Rühren mit einem Magnetührer erfolgt danach die Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der Suspension beträgt ca. 100 Nanometer im Durchschnitt, gemessen entlang der längsten sichtbaren Ausdehnung der Partikel. Die Konzentration der Suspension beträgt 1,2 Gew.-%, wobei
- 15 das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist.

Beispiel 5 (ohne Wirkstoff)

- 6 g Tristearin werden, wie in Beispiel 4 angegeben, bei 85°C geschmolzen. 4 g Magermilch werden in 200 ml destilliertem Wasser in einem 300 ml-Erlenmeyer-Kolben dispergiert und auf 85°C temperiert. 2 g Phospholipon 100-H werden in 5 ml Chloroform gelöst, zum geschmolzenen Tristearin gegeben und zweimal mit je 2 ml Chloroform nachgespült. Die Suspension wird durch die in Beispiel 4 angegebene Arbeitsweise hergestellt.
- 25 Die Partikelgröße beträgt ca. 100-400 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 4 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz ca. 1:0,3 ist.

Beispiel 6 (ohne Wirkstoff)

- 30 10 g Propylenglykoldistearat werden, wie in Beispiel 4 angegeben, bei 85°C geschmolzen. 0,2 g Natriumcholat werden wie

1 in Beispiel 4 in destilliertem Wasser gelöst und auf 85°C temperiert. 2 g Phospholipon 100-H werden in 5 ml Chloroform gelöst, zum geschmolzenen Propylenglykoldistearat gegeben und dann, wie in Beispiel 4 angegeben, die Suspension hergestellt. Die Partikelgröße beträgt ca. 100 Nanometer. Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 5,8 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist.

Beispiel 7 (wirkstoffhaltig)

- 10 Zusammen mit 2 g Tristearin werden 0,6 g Testosteronundcanoat im Wasserbad bei 85°C geschmolzen. Anschließend wird in gleicher Weise wie in Beispiel 4 zur Herstellung der Suspension weitergearbeitet. Die Partikelgröße der wirkstoffhaltigen Lipidteilchen beträgt ca. 50-60 Nanometer,
- 15 Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 1,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist. Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 19,7 Gew.-%.

Beispiel 8 (wirkstoffhaltig)

- 20 2 g Octadecanol (Stearylalkohol) und 0,6 g Testosteronundcanoat werden wie in Beispiel 4 bei 85°C geschmolzen und dann, wie in Beispiel 4 angegeben, die Suspension der Lipidteilchen hergestellt. Die Partikelgröße beträgt 100 Nanometer im Durchschnitt.
- 25 Die Konzentration der Suspension beträgt ca. 1,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,22 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 19,7 Gew.-%.

1 Beispiel 9 (wirkstoffhaltig)

- 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden in einem Becherglas vorgelegt, 0,2 g Bectiobrat zugegeben und unter Röhren und Erwärmung auf ca. 70°C gelöst. 20 g Stearylalkohol werden in einem separaten Becherglas geschmolzen. Beide Schmelzen werden unter Röhren zusammengegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die Lipidphase wird in das Wasser eingerührt, danach erfolgt Dispergierung während 5 Minuten durch Ultraschallbehandlung bei 35 kHz. Unter leichtem Röhren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die entstandene Suspension wird mit weiteren 100 g Wasser verdünnt. Die entstandene Partikelgröße der Lipidteilchen beträgt ca. 800 Nanometer.
- 15 Die Konzentration der Suspension beträgt 7,4 Gew.-%. Das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz beträgt 1:0,1. Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.

Beispiel 10 (wirkstoffhaltig)

- 20 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,2 g Molsidomin eingerührt. In einem separaten Gefäß werden 20 g Stearylalkohol auf 70°C erwärmt und geschmolzen. Das Lipid wird in die wirkstoffhaltige Lösung eingerührt. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die wirkstoffhaltige Lipidphase wird in das Wasser eingerührt und anschließend während 20 Minuten mit Ultraschall bei ca. 35 kHz behandelt. Anschließend erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der entstandenen Suspension beträgt ca. 500 Nanometer. Die Konzentration der Suspension beträgt 11,1 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.

0167825

1 Beispiel 11 (wirkstoffhaltig)

2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonostearat (Tween 60) wird in einem Becherglas auf 70°C erwärmt. 0,2 g Nifedipin werden unter Röhren darin gelöst. 20,0 g Stearylalkohol werden in 5 einem separaten Becherglas auf 70°C erwärmt. Das Lipid wird unter Röhren zu der wirkstoffhaltigen Mischung gegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die Lipidphase wird in das Wasser eingerührt und anschließend durch 10 Ultraschall über 5 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter leichtem Röhren erfolgt danach Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der Lipidnanopellets beträgt ca. 800 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 11,1 Gew.-%. Das 15 Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz ist 1:0,1.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9 Gew.-%.

Beispiel 12 (wirkstoffhaltig)

2,25 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) werden auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,15 g Vincamin dispergiert. 20 22,5 Stearylalkohol werden gleichfalls auf 70°C vorgewärmt und der wirkstoffhaltigen Dispersion zugegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Unter Röhren wird darin die wirkstoffhaltige Lipidphase eingetragen und 25 durch Ultraschall während 15 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter leichtem Röhren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. Anschließend wird die Suspension mit 100 g Eiswasser versetzt. Die Teilchengröße der Suspension beträgt ca. 400 Nanometer.

30 Die Konzentration der Suspension beträgt 8,2 Gew.-%. Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,6 Gew.-%.

1 Beispiel 13 (wirkstoffhaltig)

2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonostearat (Tween 60) werden auf 70°C erwärmt. Darin werden 0,4 g Flurazepam dispergiert. Zu dieser Dispersion werden 20 g Stearylalkohol, die separat 5 auf 70°C vorgewärmt wurden, gegeben. Es entsteht eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Die wirkstoffhaltige Lipidphase wird unter Rühren in das Wasser gegeben. Anschließend erfolgt Dispergierung während 7 Minuten mit Ultraschall bei 10 ca. 35 kHz. Unter leichtem Rühren mit einem Magnetrührer erfolgt hernach Abkühlung auf Zimmertemperatur. Die Teilchengröße der entstandenen Lipidnanopellets beträgt ca. 900 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension ist 11,2 Gew.-%, wobei das 15 Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 beträgt.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 1,8 Gew.-%.

Beispiel 14 (wirkstoffhaltig)

20,0 g Stearylalkohol werden auf 70°C erwärmt. In die Schmelze werden 2,0 g Sojabohnenlecithin und 0,6 g Indometacin eingeführt. Es entsteht eine klare Mischung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 278 g Wasser auf 70°C erwärmt. Die Lipidmischung wird in das Wasser eingerührt und anschließend mit Ultraschall während 10 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter leichtem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur. 25 Die Größe der entstandenen wirkstoffhaltigen Lipidteilchen beträgt ca. 200 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 7,5 Gew.-%, wobei das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 2,65 30 Gew.-%.

1 Beispiel 15 (wirkstoffhaltig)

20,0 g Stearylalkohol werden bei 70°C geschmolzen. Darin wird eine Mischung aus 2,0 g Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Tween 80) und 0,2 g Bromazepam gelöst. Es entsteht  
5 eine klare Lösung. In einem 500 ml Erlenmeyer-Kolben werden 178 g Wasser vorgelegt und ebenfalls auf 70°C erwärmt. Darin wird die Lipidphase eingerührt und anschließend durch Ultraschall während 10 Minuten bei 35 kHz dispergiert. Unter fortwährendem Rühren erfolgt Abkühlung auf Zimmertemperatur.  
10 Anschließend werden 100 g Eiswasser zu der entstandenen Suspension gegeben. Die Teilchengröße der entstandenen Lipidnanopellets beträgt ca. 800 Nanometer.

Die Konzentration der Suspension beträgt 7,4 Gew.-%, wobei  
15 das Verhältnis Lipid : oberflächenaktiver Substanz 1:0,1 ist.

Der Wirkstoffanteil in den Lipidnanopellets beträgt 0,9  
Gew.-%.

-----

1

Patentansprüche

1. Arzneimittelhaltiges Trägersystem zur peroralen Anwendung, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem aus Lipidnanopellets mit einer Teilchengröße von 50-1 000 Nanometer, insbesondere 80-800 Nanometer, in Form einer wässrigen, kolloidalen Suspension besteht, wobei die Lipidteilchen in der Suspension in einer Konzentration von 1-20 Gew.-% vorliegen, die Lipidteilchen aus einem Gemisch von Lipiden mit grenzflächenaktiven Substanzen bestehen, deren Verhältnis in den Teilchen 1:0,01 bis 1:2,2, vorzugsweise 1:0,22 bis 1:1,2, insbesondere 1:1 bis 1:0,22 beträgt und die Teilchen 5-70 Gew.-% Lipide, 0,01-70 Gew.-% grenzflächenaktive Stoffe und 0,05-25 Gew.-% Wirkstoff enthalten.
2. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lipid oder Lipidgemisch gesättigte, geradkettige Fettsäuren mit 12-30 Kohlenstoffatomen wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melissinsäure, deren Mono-, Di- und Triester des Glycerins sowie anderer mehrwertiger Alkohole wie zum Beispiel Ethylenglykol, Propylenglykol, Manitol und Sorbitol verwendet werden.
3. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lipid oder Lipidgemisch Fettalkohole mit 12-22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol verwendet werden.
4. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Li-

0167825 --

- 1 pid oder Lipidgemisch Wachsalkohole mit 24-30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol oder Myricylalkohol verwendet werden.
- 5 5. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lipid als Gemisch aus den Lipiden gemäß Anspruch 2, 3 und 4 vorliegt.
- 10 6. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als grenzflächenaktiver Stoff oder Stoffgemisch natürliche Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumlaurocholat verwendet werden.
- 15 7. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als grenzflächenaktive Substanzen tierische oder pflanzliche Phospholipide wie Lecithine und ihre hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihren modifizierten Formen verwendet werden.
- 20 8. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als synthetische grenzflächenaktive Substanzen die Salze der Sulfobornsteinsäureester, Polyoxyethylensorbitanester, Sorbitanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkohether, Polyoxyethylenstearinsäureester, sowie Mischkondensate von Polyoxyethylen- mit Polyoxypropylenether, zum Beispiel Pluronics<sup>(R)</sup>, ethoxylierte gesättigte Glyceride, zum Beispiel Labrafile<sup>(R)</sup>, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide, zum Beispiel Gelucire<sup>(R)</sup> verwendet werden.
- 25 9. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als

0167825-- ...

1 grenzflächenaktive Substanzen ein Gemisch aus den grenzflächenaktiven Substanzen der Ansprüche 6, 7 und 8 verwendet wird.

10. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
5 durch gekennzeichnet, daß die Lipidteilchen in der wässrigen Suspension in einer Konzentration von . . . 8-15 Gew.-%, insbesondere 10 Gew.-% vorliegen.

11. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
10 durch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil oberhalb des Schmelzpunktes des Gemisches aus Lipid und grenzflächenaktiver Substanz in gelöster oder geschmolzener Form vorliegt.

12. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
15 durch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in den Lipidnanopellets nach Erkalten auf Raumtemperatur bzw. unterhalb des Schmelzpunktes des Gemisches gelöst oder kristallin oder amorph oder als Gemisch aus solchen kristallographischen Zuständen vorliegt.

20 13. Arzneimittelhaltiges Trägersystem nach Anspruch 1,  
durch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff verwendet werden:

1. Insuline, wie

natürliche, semisynthetische, synthetische Insuline  
25 Proinsulin

2. Antidiabetika, wie

Glipizid

Gliclazid

Ciglitazon

0167825

- 1 3. Vitamine, wie
  - Vitamin A
  - Vitamin B
4. Anticoagulantien, wie
  - 5 Heparin
  - Gabexat-Mesilat
5. Fibrinolytika, wie
  - Urokinase
  - Plasminogen Aktivator
- 10 6. Antithrombotika, wie
  - Sulcoctidil
  - Nafazatrom
  - Picotamid
  - Heparin-Oligosaccharide
- 15 Antithrombin III
7. Lipidsenker, wie
  - Beclobrat
  - Bezafibrat
  - Etofibrat
- 20 Fenofibrat
8. Blutfraktionen, wie
  - Albumine
  - Antithrombin
  - Faktor IX
- 25 Faktor VIII
- Haptoglobulin
9. Herzglycoside, wie
  - Digitoxin
  - Digoxin
- 30 Methyldigoxin
- Acetyldigoxin
- K-Strophantin

0167825

1 10. Vasodilatatoren, wie

Molsidomin

Hydralazin

Dihydralazin

5 Nicorandil

11. Calciumantagonisten, wie

Diltiazem

Flunarizin

Gallopamil

10 Verapamil

Nifedipin

Nicardipin

Nimodipin

Nitrendipin

15 Lidoflazin

Niludipin

12. ACE-Hemmer, wie

Captopril

Enalapril

20 SA-446

13. Antihypertensiva, wie

Minoxidil

Dihydroergotoxin

Dihydroergotoxin-Mesilat

25 Endralazin

14.  $\alpha + \beta$  - Blocker, wie

Labetalol

Sulfinalol

Bucindolol

30 15. Diuretika, wie

Triamteren

Hydrochlorothiazid

Furosemid

0167825

- 1      Piretanid  
         Metolazon
16.     Peripherwirksame Vasodilatatoren, wie  
         Buflomedil
- 5      Minoxidil  
         Cadralazin  
         Propentofyllin
17.     Antihypotensiva, wie  
         Dihydroergotamin
- 10     Dihydroergotamin-Mesilat  
         Gepefrin
18.     Beta-Blocker, wie  
         Talinolol  
         Propranolol
- 15     Atenolol  
         Metoprolol  
         Nadolol  
         Pindolol  
         Oxprenolol
- 20     Labetalol
19.     Systemische wirkende Antimikotica, wie  
         Ketoconazol  
         Griseofulvin
20.     Contraceptiva, wie
- 25     Binovum  
         Desogestrel  
         Triquilar
21.     Steroidhormone, wie  
         Testosteron
- 30     Testosteronundecanoat  
         Progesteron  
         Pregnenolon

- 1      Corticosteron  
      Cortisol  
      Cortison  
      Prednison  
5      Prednisolon  
      Methylprednisolon  
      Dexamethason
22.     Prostaglandine, Prostacycline, wie  
      Alprostadil  
10     Carboprost  
      Epoprostenol  
      Sulproston
23.     Lactationshemmer, wie  
      Bromocryptin  
15     Metergolin
24.     Wachstumshormone, wie  
      Somatotropin
25.     Somatostatin, wie  
      Stilamin  
20     Somatostatin und seine Derivate
26.     Cephalosporine, wie  
      Cefamandol  
      Cefmenoxim  
      Cefoperazon  
25     Ceftizoxim  
      Cefalexin  
      Cefalotin  
      Cefazedon  
      Cefmenoxim
- 30     Cefotaxim  
      Cefoxitin  
      Cefsulodin

0167825 -- --

1 27. Antibiotica, wie

Fosfomycin

Fosmidomycin

Rifapentin

5 28. Antiviralia, wie

Aciclovir

Metisoprenol

Tromantadin

Vidarabin

-10 Vidarabin-Na-phosphat

Immunglobuline

29. Interferone, Lymphokine, wie

$\alpha$ -Interferon

$\beta$ -Interferon

15  $\gamma$ -Interferon

30. Vaccine, wie

Corynebakterium parrum

Hepatitis B Vaccin

Lactobacillus Vaccin

20 Pneumococcal Vaccin

31. Zytostatika, wie

Chlormethin

Cyclophosphamid

Melphalan

25 Chlorambucil

Busulfan

Thiotepa

Methotrexat

5-Fluoruracil

30 Cytarabin

6-Mercaptourin

6-Thioguanin

Vincristin

0167825

- 1      Vinblastin  
      Vindesin  
      Actinomycin D  
      Mitomycin C  
5      Mitramycin  
      Doxorubicin  
      Bleomycin  
      Cisplatin  
      Procarbacin  
10     Estramustin
32.    Radiodiagnostika, wie  
      Aminofostin  
      Misonidazol
33.    Antirheumatika, wie  
15     Indometacin  
      Diclofenac  
      Ibuprofen  
      Ibuproxam  
      Ketoprofen  
20     Pirprofen  
      Suprofen
34.    Antimigränemittel, wie  
      Clonidin  
      Flunarizin  
25     Metergolin  
      Nadolol  
      Dopaminantagonisten
35.    Enkephaline, wie  
      Metkephamid  
30      $\beta$ -Endorphin  
      Enkephalin

0167825

- 1 36. Anitparkinsonmittel, wie  
Lisuridhydrogenmaleat  
Memantin  
Piribedil  
5 Mesulergin  
Desocryptin
37. Vasodilatatoren, zerebralwirkend wie  
Dihydroergotoxin  
Dihydroergotoxin-Mesilat  
10 Ciclonicat  
Vinburin  
Vinpocetin  
Vincamin
38. Bronchospasmolytika, wie  
15 Ipratropiumbromid  
Chromoglycinsäure  
Sobrerol
39. Antiallergica, wie  
Ketotifenfumarat  
20 Procaterol  
Tiaramid  
Tranilast
40. Röntgenkontrastmittel, wie  
Iopanoesäureethylester
- 25 41. Hypnotika, Sedativa, wie  
Flurazepam  
Nitrazepam  
Lorazepam
42. Psychopharmaka, wie  
30 Oxazepam  
Diazepam  
Bromazepam

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.  
As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**